

# Smjernice i medicina zasnovana na dokazima

## Guidelines and evidence-based medicine

Aleksandar Knežević\*

Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska  
Zadar General Hospital, Zadar, Croatia

U broju 106 *Liječničkih novina* iz veljače 2012. godine objavljene su Smjernice za propisivanje lijekova kojih bi se (premda to izrijekom nije navedeno) trebali pridržavati svi liječnici primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, a koji su članovi Hrvatske liječničke komore (HLK).

Pri tome se ulazi u jednu novu i upitnu praksu u kojoj se članovi HLK obvezuju držati naputaka jedne osiguravajuće kuće, u ovom slučaju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), čije naputke (koje HZZO naziva napomene) za propisivanje lijekova s njihove Osnovne i Dopunske liste lijekova je HLK prihvatila kao svoje te ih je proglasila smjernicama, premda ih HZZO takvima ne naziva. Iako je HZZO vodeća i u stvarnosti u ovom trenutku zapravo jedina osiguravajuća kuća koja financira gotovo svu farmakoterapiju u nas, postavlja se pitanje što će biti kad se u budućnosti pojavi nova osiguravajuća kuća sa svojim naputcima za primjenu lijekova i da li će ih tada HLK proglasiti svojim smjernicama te obvezivati svoje članove da ih se drže.

Kliničke smjernice predstavljaju sustav preporuka za provođenje dijagnostike, prevencija i liječenja kako u javnom zdravstvu tako i u kliničkoj medicini. Njihova glavna namjera je olakšati liječniku praktičaru uporabu u svakodnevnoj praksi sve većeg broja spoznaja iz kliničkih studija ali i dobre kliničke prakse, što zajedno zovemo medicinom zasnovanom na dokazima. One omogućavaju provedbu najviših standarda u liječenju i prevenciji premda same po sebi, bez ostalih mjera primarno adekvatne dostupnosti dijagnostičkih i terapijskih postupaka, nisu za to dostatne.

Dobre kliničke smjernice moraju biti: valjane, reproducibilne, realne, primjenjive u praksi, fleksibilne, jasne. One moraju biti zasnovane na multidisciplinarnom pristupu, promovirati najekonomičniji postupke, imati dobre reference te što jednostavnije i razumljivije tablične i grafičke prikaze. Proces stvaranja smjernica mora biti transparentan i treba jasno naglasiti što je u njima zasnovano na velikim kontroliranim kliničkim studijama, što na registrima i dobroj kliničkoj praksi, a što je konsenzus stručnjaka. Pri tome postoji više sustava za analizu jačine kliničkih dokaza te stupnja preporuka koji iz njih proizlaze.

Premda su smjernice najviše zasnovane na dobrim kontroliranim kliničkim ispitivanjima te što ih više potkrepljuje jednu tvrdnju to je veća razina dokaza i viši stupanj preporuke, ipak taj pristup ima i određene slabosti. Randomizirana klinička ispitivanja se provode u relativno maloj i često nerepresentativnoj populaciji (npr. strogo su definirani komorbiditeti bolesnika, dodatna terapija, težina bolesti itd.) koja ne odgovara onim bolesnicima koje liječnici uobičajeno susreću tako da autori smjernica često ekstrapoliraju rezultate klinič-

The issue 106 of the journal *Liječničke novine* (*Medical Gazette*) as of February 2012, contains the publicized Guidelines for prescribing drugs which should be (though it has not been explicitly stated) followed by all primary and secondary health care physicians, those who are the members of the Croatian Medical Chamber (HLK).

In this way we start a new and questionable practice where the HLK members commit themselves to follow the instructions of one insurance company, to be more specific, the Croatian Institute for Health Insurance (HZZO), whose instructions (called notes by the HZZO) for prescribing drugs from their Essential and Co-Pay Drug List have been accepted by HLK as their own instructions, whereas the HLK declared them to be the guidelines, even though they are not called guidelines by the HZZO. Although the HZZO is the leading and in reality at the moment it is actually the only insurance company which finances almost all of our pharmacotherapy, we wonder what will happen when a new insurance company emerges on the market in the future imposing their instructions for the use of drugs and whether the HLK will declare them to be the guidelines and whether the HLK will bind their members to follow such guidelines.

The clinical guidelines represent the system of recommendations for conducting diagnostics, prevention and treatment not only in public health, but also in clinical medicine. Their main purpose is to facilitate a physician — a practitioner to use the findings from clinical trials emerging in an increasing number in the daily practice and good clinical practices as well, which are jointly referred to as evidence-based medicine. They facilitate the enforcement of the highest standards in the treatment and prevention, although they themselves are not sufficient for that purpose without applying some other measures that allow adequate availability of diagnostic and therapeutic procedures.

Good clinical guidelines must be valid, reproducible, realistic, applicable in practice, flexible and clear. They must be based on a multidisciplinary approach, they must promote the most cost-effective procedures, have good references and as simple and understandable tabular and graphic presentations as possible. The process of creation of the guidelines must be transparent and we must clearly emphasize what in such guidelines is based on large controlled clinical studies, what is based on the registries and good clinical practice and what the experts' consensus is. In fact, there are several systems for analyzing the importance of clinical evidence and the level of recommendations derived from such evidence.

kih studija na opću populaciju koja zapravo često nije zastupljena u kliničkim ispitivanjima. U postupku primjene rezultata kliničkih ispitivanja na preporuke za svakodnevnu praksu različiti eksperti često na osnovu istih rezultata izvedu različite zaključke. Najbolji primjere za to su smjernice za liječenje arterijske hipertenzije gdje američki autori kao prvi lijek preporučuju diuretik, engleski autori ACE inhibitor ili kalcijski antagonist dok su kod europskih smjernica svi antihipertenzivi ravnopravni.

Također treba uvijek imati na umu da su smjernice pisane za prosječnog bolesnika, odnosno definiranu populaciju, dok liječnik često ispred sebe ima specifičnog bolesnika sa svim njegovim posebnostima, čega su autori smjernica svjesni i često su u njima opisane situacije u kojima je moguće odstupiti od općih načela koje propisuju smjernice.

Smjernice Europskog kardiološkog društva, a koje su istovremeno i smjernice Hrvatskog kardiološkog društva (HKD) predstavljaju primjer dobrih i transparentno urađenih smjernica utemeljenih na medicini zasnovanoj na dokazima.

Ako s njima usporedimo Smjernice HLK vidimo da one to nisu. Ako analiziramo poglavlje Smjernica iz djelatnosti kardiologije (koja nas najviše zanima) onda se preporuka za primjenu statina zasniva na vrijednosti ukupnog kolesterola koji se u najnovijim HKD smjernicama praktično ne spominje već se indikacija za primjenu i praćenje učinkovitosti hipolipemične terapije bazira na praćenju LDL kolesterola, a ukupni kolesterol se spominje samo ako mu je vrijednost veća od 8 mmol/L i kada je obavezna terapija. lipolipemikom. No, ako zanemarimo vrijednost LDL kolesterola onda se u Smjernicama HLK preporuka za primjenu statina u sekundarnoj prevenciji može prihvatiti, dok je u primarnoj prevenciji potpuno neprihvatljiva i neusklađena s recentnim smjernicama. Naime, preporuka se temelji samo na vrijednosti ukupnog kolesterola koja nakon dijete od tri mjeseca mora biti >7 mmol/L da bi se započela terapija. Pri tome se u potpunosti zanemaruju ostali čimbenici kardiovaskularnog rizika izraženi SCORE ljestvicom. Po toj smjernici primjerice žena stara 40 godina koja ima nizak kardiovaskularni rizik treba nepotrebno primati statin ako joj je kolesterol >7 mmol/L. Istovremeno, osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom, a s vrijednosti ukupnog kolesterola od npr. 6,5 mmol/L ne smije primati statin premda mu je on prema svim dokazima apsolutno indiciran. Također je odrednica za primjenu ezetimiba vezana samo za vrijednost ukupnog kolesterola >6 mmol/L bez navođenja ukupnog kardiovaskularnog rizika prema SCORE ljestvici što je apsolutno neprihvatljivo.

Temeljem svega navedenog smatram da je neprimjereno da HLK prepisuje napatke o primjeni lijekova jedne osiguravajuće kuće (makar tako važne i dominantne kao što je HZZO u ovom trenutku u Hrvatskoj) i da ih proglašava terapijskim smjernicama bez transparentnog navođenja njihovog stvaranja te da (što je najviše upitno) obvezuje članove HLK na njihovu primjenu, a što nijedne smjernice nemaju, jer su one po definiciji skup preporuka koje liječnik prilagođava pojedinom bolesniku.

Although the guidelines are mostly based on well-controlled clinical trials, and the more they are supported by evidence, the higher level of evidence and recommendations there is, anyway this approach shows certain disadvantages. Randomized clinical trials are conducted in a relatively small and often non-representative population (e.g. patients' comorbidities, additional therapy, disease severity, etc. are strictly defined) which does not include those patients that physicians normally deal with, so the authors of the guidelines often extrapolate the results of clinical trials to the general population, which in fact is not often represented in clinical trials. In the process of applying the results of clinical trials to the recommendations for the daily practice, various experts often reach different conclusions on the basis of the same results. The best examples for this are the guidelines for the treatment of arterial hypertension, where the American authors recommend diuretic as the first drug, whereas the English authors recommend ACE inhibitor or calcium antagonist as the first drug, while the European guidelines treat all the antihypertensive drugs equally.

You should also always bear in mind that the guidelines are written for an average patient or a defined population, while a physician often deals with a specific patient including all of his/her peculiarities, which the authors of the guidelines are aware of and the guidelines usually include the situations where we may deviate from the general principles prescribed by the guidelines.

The guidelines of the European Society of Cardiology which are also the guidelines of the Croatian Cardiac Society (HKD) is an example of well and transparently prepared guidelines based on evidence-based medicine.

If we compare the HLK guidelines with them, we shall conclude that this is not applicable to them. If we analyze the Cardiology guidelines section (which we are the most interested in) then the recommendation for the use of statins is based on the value of total cholesterol, which is in the latest HKD guidelines practically not mentioned, but the indication for the use and follow-up of efficiency of the hypolipemic therapy is based on the follow-up of LDL cholesterol, while the total cholesterol is mentioned only if the value is greater than 8 mmol/L and when the hypolipemic therapy is mandatory. However, if we ignore the value of LDL cholesterol, then the HLK recommendation in the Guidelines for the use of statins in the secondary prevention is acceptable, while it is completely unacceptable and inconsistent with the recent guidelines in the primary prevention. The recommendation is based only on the value of total cholesterol which following the three months' period of a diet must equal >7 mmol/L in order to start with a therapy. In this way, the other cardiovascular risk factors indicated in the SCORE scale are completely ignored. According to this guideline, for example a 40 year-old woman who has a low cardiovascular risk should unnecessary receive a statin if her cholesterol is >7 mmol/L. At the same time, a person with a high cardiovascular risk, having the value of total cholesterol of, for instance, 6.5 mmol/L may not receive a statin even though it has been absolutely indicated for the patient based on the entire evidence. The determinant for using ezetimibe is also only related with the value of total cholesterol of >6 mmol/L without specifying the total cardiovascular risk according to SCORE scale, which is absolutely unacceptable.

Based on what has been above mentioned, I find it inappropriate for HLK to copy the instructions on the application of drugs from one insurance company (regardless of how important and dominant this insurance company may be,

Received: 8<sup>th</sup> Apr 2012

\*Address for correspondence: Opća bolnica Zadar, Bože Perićića 5, HR-23000 Zadar, Croatia.

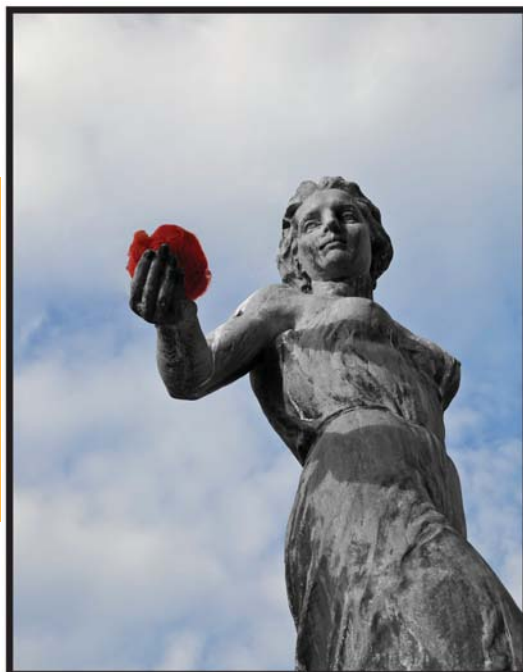
Phone: +385-23-505-505

E-mail: [aleksandar.knezevic@zd.t-com.hr](mailto:aleksandar.knezevic@zd.t-com.hr)

which is HZZO at the moment in Croatia) and declare them to be the treatment guidelines, thereby not specifying the transparency of their creation and to (which is the most questionable) bind the HLK members to apply them, which is not specified in any guidelines, as they are according to their definition a set of recommendations that a physician adapts to an individual patient.

## Literature

1. Hrvatska liječnička komora. Smjernice za propisivanje lijekova. Liječničke novine. 2012;12(106).
2. Garber AM. Evidence - based guidelines as a foundation for performance incentives. Health Affairs. 2005;24:174-9.
3. Clinical practice guidelines and healthcare decisions: credibility gaps and unfulfilled promises? Nat Clin Pract Oncol. 2005;2:480-1.
4. EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J. 2011;32: 1769-818.
5. Reiner Ž. Što novo donose prve smjernice o liječenju dislipidemija Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu? Kardio list. 2011;6(9-10):119-124.
6. Vitezić D, Knežević A. Smjernice u propisivanju lijekova u hipertenziji. U: Francetić I, Vitezić D ur. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb, Medicinska naklada 2007; 234-44.
7. Knežević A, Vitezić D. Smjernice u propisivanju hipolipemičkih lijekova. U: Francetić I, Vitezić D ur. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb, Medicinska naklada 2007;245-52.
8. Reiner Ž, Božikov B, Car N, Knežević A, Kokić S, Metelko Ž i sur. Preporuke Hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 - liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. Liječn Vjesn. 2009;131:1-3.



## 9. KONGRES HRVATSKOGA KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA

S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

POKROVITELJ KONGRESA: EUROPSKO KARDIOLOŠKO DRUŠTVO

## 9<sup>TH</sup> CONGRESS OF THE CROATIAN CARDIAC SOCIETY

WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

UNDER THE PATRONAGE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

## 3. KONGRES HRVATSKE UDRUGE KARDIOLOŠKIH MEDICINSKIH SESTARA

## 3<sup>RD</sup> CONGRESS OF THE CROATIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY NURSES

**OPATIJA / HOTEL AMBASADOR / 13 - 16. 10. 2012.**

[www.kardio-kongres2012.com](http://www.kardio-kongres2012.com)